

WPI ACC NO: 91-261771/199136
Related WPI Acc No: 92-414987; 95-098126
XRAM Acc No: C91-113616

New 4-(cycloalkylamino)pyridylsulphonyl(thio)urea derivs. -
for treating arterial hypertension and cerebral oedema, are diuretic due
to inhibition of sodium, potassium and chloride ion co-transporter ion
co-transporter holes

Patent Assignee: ADIR & CIE (ADIR)

Inventor: DELARGE J; MASEREEL B; PIROTE B; SCHYNTS M

Number of Countries: 021 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
EP 445039	A	19910904	EP 91400563	A	19910301		199136 B
AU 9171981	A	19910905					199143
FR 2659080	A	19910906	FR 902659	A	19900302		199146
CA 2037189	A	19910903					199147
PT 96926	A	19911031					199148
ZA 9101524	A	19911224	ZA 911524	A	19910301		199205
JP 4211659	A	19920803	JP 9136079	A	19910301	C07D-213/76	199237
NZ 237271	A	19930428	NZ 237271	A	19910301	C07D-213/74	199320
EP 445039	B1	19940608	EP 91400563	A	19910301	C07D-213/74	199422
DE 69102310	E	19940714	DE 602310	A	19910301	C07D-213/74	199428
			EP 91400563	A	19910301		
ES 2057795	T3	19941016	EP 91400563	A	19910301	C07D-213/74	199442
JP 95119216	B2	19951220	JP 9136079	A	19910301	C07D-213/74	199604
IE 66021	B	19951129	IE 91684	A	19910301	C07D-213/74	199606

Priority Applications (No Type Date): FR 902659 A 19900302

Cited Patents: EP 3383; FR 2267775; FR 2416225

Patent Details:

Patent	Kind	Lang	Pg	Filing	Notes	Application	Patent
--------	------	------	----	--------	-------	-------------	--------

EP 445039	A						
-----------	---	--	--	--	--	--	--

Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

JP 4211659	A		7				
------------	---	--	---	--	--	--	--

EP 445039	B1	F	19				
-----------	----	---	----	--	--	--	--

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

DE 69102310	E		Based on			EP 445039	
-------------	---	--	----------	--	--	-----------	--

ES 2057795	T3		Based on			EP 445039	
------------	----	--	----------	--	--	-----------	--

JP 95119216	B2		7 Based on			JP 4211659	
-------------	----	--	------------	--	--	------------	--

Abstract (Basic): EP 445039 A

Pyridylsulphonyl(thio)urea derivs. of formula (I) and their mineral
and organic acid addn. salts are new. R = 3-15C cycloalkyl, bi- or
poly-cycloalkyl opt. contg. one or more of N, S or O; X = O or S; R1 =
1-6C alkyl, 3-15C cycloalkyl, bi- or poly-cyclo-alkyl which may contain
one or more of N, S or O. When X = O and R = mono- or bi-cycloalkyl, R1
is not alkyl or satd. N-contg. heteromono- cyclic gp. opt. contg. a
second heteroatom.

8 Cpd. are specifically claimed, e.g.,

N-(4-cyclohexylamino)-pyrid-3-yl) sulphonyl)-N'- cyclohexylurea.

USE/ADVANTAGE - Compsns. contg. (I) in the treatment of arterial
hypertension and oedema states is claimed. (I) have diuretic properties
via inhibition of the co-transport of Na(+)K(+)2Cl(-) and of a renal
chlorine channel and have potassium saving properties which are linked
to inhibition of cellular potassium channels. (I) can be used esp. in
treatment of cerebral oedema, and are administered orally,
parenterally, nasally, rectally or cutaneously. Pref. unit dosage
contains 0.1-500mg in 1-3 daily doses. (14pp Dwg.No.0/0) or

Title Terms: NEW; THIO; UREA; DERIVATIVE; TREAT; ARTERY; HYPERTENSIVE;
CEREBRAL; OEDEMA; DIURETIC; INHIBIT; SODIUM; POTASSIUM; CHLORIDE; ION; CO
; ION; CO; HOLE

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-213/74; C07D-213/76

International Patent Class (Additional): A61K-031/44; A61K-031/64;

C07D-401/12; C07D-401/14

File Segment: CPI



Consommation et
Affaires commerciales Canada

Consumer and
Corporate Affairs Canada

Bureau des brevets

Patent Office

Ottawa, Canada
K1A 0C9

(21)	(A1)	2,037,189
(22)		1991/02/27
(43)		1991/09/03
(52)	RENOVI	260-291.4 167-228 260-277.9

5,502,4/38

(51) CL.INTL.⁵ C07D-213/82; C07D-401/12; A61K-031/44

(19) (CA) **DEMANDE DE BREVET CANADIEN** (12)

(54) Dérivés de la pyridylsulfonylurée et de la
pyridylsulfonylthiourée leur procédé de préparation et
les compositions pharmaceutiques qui les contiennent

(72) Masereel, Bernard - France ;
Pirotte, Bernard - France ;
Schynts, Marc - France ;
Delarge, Jacques - France ;

(71) Adir et Compagnie - France ;

(30) (FR) 90 02659 1990/03/02

(57) 13 Revendications

Avis: Cette demande représente ce qui a été déposé. Il est donc
possible qu'elle contienne un mémoire descriptif incomplet.

Canada

CCA 3254 (10-92) 41 7530-21-936-3254

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la pyridylsulfonylurée et de la pyridylsulfonylthiourée, leur procédé de préparation et les préparations pharmaceutiques qui les contiennent.

5 On connaît dans la littérature de nombreuses sulfonylurées ou sulfonylthiourées, dotées notamment de propriétés diurétiques ou hypoglycémiantes. On connaît également des pyridylsulfonylurées comme le Torasémide qui est un diurétique puissant.

10 D'autres pyridylsulfonylurées ont également été décrites pour leur propriétés diurétiques et antiinflammatoires (Brevets Français N° 2 267 775 et N° 2 416 225).

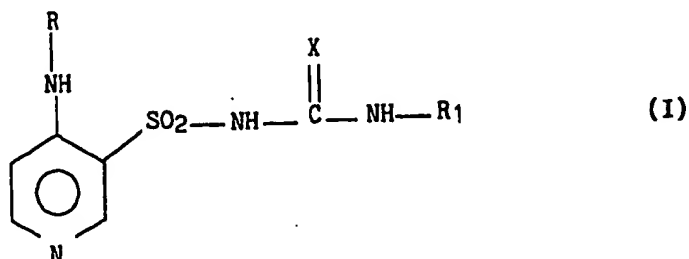
Leur effet diurétique est dû à une action inhibitrice du cotransport $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ au niveau rénal.

15 La demanderesse a maintenant découvert de nouvelles pyridylsulfonylurées et pyridylsulfonylthiourées dotées non seulement de propriétés inhibitrices du cotransport $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ et d'un canal chlorure rénal, mais également de propriétés bloquantes du canal potassique cellulaire au niveau rénal et pulmonaire.

20 Ces nouveaux dérivés, contrairement aux dérivés de l'art antérieur, ont également la propriété particulièrement intéressante de présenter un coefficient de partage et un pKa optimaux pour le passage de la barrière hémoméningée.

Les composés de l'invention sont donc particulièrement intéressants dans le traitement de maladies comme l'hypertension artérielle, les états oedémateux de toute étiologie, y compris l'oedème cérébral.

Plus spécifiquement, l'invention concerne les dérivés de formule (I)



dans laquelle :

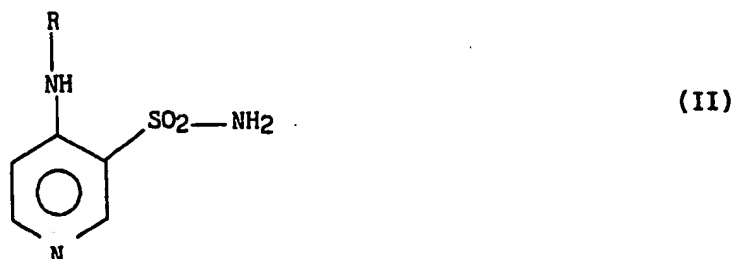
- R représente un radical cycloalkyle, bicycloalkyle ou polycycloalkyle de 3 à 15 atomes de carbone éventuellement interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
 - X représente un atome d'oxygène ou de soufre.
 - R₁ représente un radical alkyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou un radical cycloalkyle, bicycloalkyle ou polycycloalkyle renfermant de 3 à 15 atomes de carbone, éventuellement interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
- avec la réserve que, lorsque X est un atome d'oxygène et que simultanément R est un radical alkyle monocyclique ou bicyclique, R₁ ne peut pas représenter un radical alkyle linéaire ou ramifié ou un groupe hétéromonocyclique azoté saturé pouvant contenir un deuxième hétéroatome,

ainsi que leurs sels d'addition à un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable,

et, lorsque R ou R₁ représentent un radical comportant un ou plusieurs centres d'asymétrie, leurs isomères, énantiomères et diastéréoisomères.

5 L'invention s'étend aussi au procédé de préparation des dérivés de formule (I), caractérisé en ce que :

- soit l'on condense un dérivé de formule (II)



10 dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I), avec un isocyanate, ou isothiocyanate de formule (III)

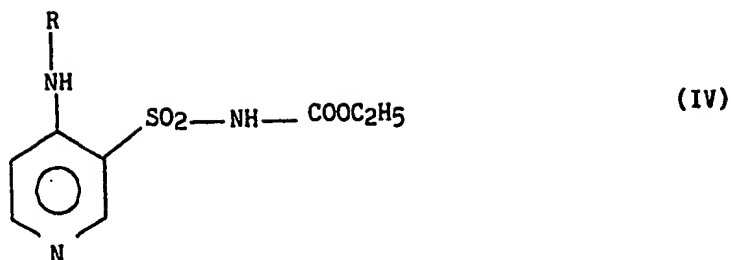


dans laquelle X et R₁ ont la même signification que dans la formule (I),

15 en présence d'un agent alcalin tel qu'un hydroxyde métallique ou une amine tertiaire dans un solvant polaire, pour conduire, après neutralisation du milieu réactionnel précédée si l'on désire de l'évaporation du solvant et reprise par l'eau, aux dérivés de formule (I) qui sont éventuellement salifiés par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable,

20 ou si l'on désire séparés en leurs isomères puis éventuellement salifiés par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable,

- soit l'on condense un dérivé de formule (IV)



dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I)
avec une amine de formule (V)



5 dans laquelle R_1 a la même signification que dans la formule (I),

par chauffage dans un solvant anhydre pour obtenir, après purification
et neutralisation éventuelles, les composés de formule (I) dans
lesquels X représente un atome d'oxygène,

10 qui sont ensuite éventuellement salifiés par un acide minéral ou
organique pharmaceutiquement acceptable.

ou si l'on désire séparés en leurs isomères puis éventuellement
salifiés par addition d'un acide minéral ou organique
pharmaceutiquement acceptable.

15 Parmi les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables
l'on peut citer, sans que cette liste soit limitative, les acides
chlorhydrique, sulfurique, nitrique, acétique, tartrique, malique,
maléïque, camphorique, méthanesulfonique, éthanesulfonique,
camphosulfonique,...

20 Les composés de l'invention possèdent des propriétés pharmacologiques
très intéressantes.

Ils présentent des propriétés diurétiques dues à l'inhibition du
cotransport $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ et d'un canal chlorure, doublées de propriétés
d'épargne du potassium liée à l'inhibition du canal potassique
membranaire.

Les composés de l'invention trouvent donc une application dans le traitement de l'hypertension, d'autant plus intéressante que cette normalisation tensionnelle n'est pas accompagnée d'une fuite potassique dont on connaît les effets néfastes, notamment pour le muscle cardiaque.

5 Par ailleurs, les composés de l'invention possèdent une lipophilie particulièrement bien adaptée au passage de la barrière hémoméningée et, dès lors, leur action inhibitrice du cotransport $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ peut s'exercer directement au niveau des astrocytes, empêchant ainsi le gonflement astrocytaire qui représente une part très importante de
10 l'oedème cérébral.

Les composés de l'invention trouvent donc une application dans le traitement des états oedémateux et notamment de l'oedème cérébral.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de
15 formule (I) ou un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes atoxiques.

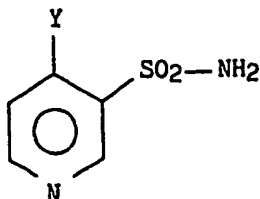
Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent à l'administration
20 orale, parentérale, nasale, rectale ou cutanée, notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les cachets et sachets, les comprimés sublinguaux et les glossettes, les suppositoires, les crèmes et gels dermiques, les aérosols, les solutés injectables, les gouttes nasales, etc...

25 La posologie utile varie selon l'âge, le poids du patient, la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,1 mg à 500 mg en une à trois prises quotidiennes.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en
30 aucune façon.

Les composés de départ de formule générale (II) et (IV) sont décrits dans la littérature (Eur. J. Med. Chem. 15 (4), 299-304 (1980) et 16 (1) 65-68 (1981)) ou peuvent être préparés de manière analogue.

5 Les composés de formule (II) peuvent notamment être obtenus par action d'un excès d'une amine de formule RNH_2 où R a la même signification que dans la formule générale (I) sur un dérivé pyridinique de formule



10 dans laquelle Y représente un groupe partant tel que halogène ou SO_3H , par chauffage entre 80 et 140°C. Après dilution et alcalinisation éventuelles, puis si l'on désire une clarification au charbon les composés de formule (II) sont précipités à pH 7-8, essorés, séchés, et utilisés tels quels dans la suite des réactions.

Dans les exemples qui suivent, les analyses centésimales, les spectres infra-rouge et 1H RMN sont en accord avec les structures attendues.

15 **EXEMPLE 1 :**

N-((4-(cyclohexylamino)-pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclohexylurée

20 Une solution de 0,01 mole de (4-(cyclohexylamino)pyrid-3-yl)sulfonamide dans 80 ml du mélange eau-acétone (1:1) est additionnée de 0,01 mole de NaOH en solution dans un minimum d'eau. On agite avec un barreau magnétique et on ajoute 0,015 mole de cyclohexylisocyanate. On maintient sous agitation en suivant l'évolution de la réaction par c.c.m. (silicagel 60 F254, phase mobile: acétate d'éthyle 9, méthanol 1, triéthylamine 0,2).

Un léger chauffage peut accélérer la réaction. On évapore sous dépression et le résidu est repris par 100 ml de NaOH 0,2 N. L'insoluble éventuel est filtré et la solution est amenée à pH 6,5-7 et abandonnée à cristallisation pendant 1 heure au réfrigérateur. Le précipité recueilli
5 est mis en suspension dans 100 ml du mélange eau-acétone (4:1) saturé par NaHCO₃. Le mélange est agité pendant 1 heure, filtré et le filtrat ramené à pH 6,5-7 est abandonné à cristallisation au réfrigérateur. Les cristaux sont recueillis, lavés à l'eau froide et séchés sous vide à température ordinaire. Le rendement est voisin de 50 à 60 %.
10 point de fusion : 165-167 °C.

EXEMPLE 2 :

N-((4-(cycloheptylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclohexylurée

0,01 mole de N-(4-(cycloheptylamino)pyrid-3-yl)sulfonylcarbamate d'éthyle, 0,05 mole de cyclohexylamine et 3 g de tamis moléculaire de 4 Å
15 sont additionnés de 40 ml de toluène anhydre et portés à reflux pendant quelques heures en suivant l'évolution de la réaction par c.c.m. (silicagel 60F254 phase mobile : acétate d'éthyle 9, méthanol 1, acide acétique 0,2). On sépare le tamis moléculaire et on évapore sous dépression. Le résidu est repris par 100 à 150 ml de NaOH 0,2 N et extrait
20 2 fois par 50 ml d'éther. La phase aqueuse est amenée à pH 6,5-7 et abandonnée à cristallisation pendant 1 heure au réfrigérateur. Les opérations sont alors poursuivies comme dans l'exemple 1). Le rendement est voisin de 50 à 60 %.
Point de fusion : 165-169 °C.

EXEMPLE 3 :

Nitrate de N-((4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclooctylurée

On utilise les conditions opératoires de l'exemple 2 mais en employant du N-(4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonylcarbamate d'éthyle et de la cyclooctylamine comme matières premières. Après séparation du tamis
30 moléculaire et évaporation sous dépression on reprend par 75 à 100 ml de NaOH 0,2 N, on extrait deux fois par 50 ml d'éther et la phase aqueuse est additionnée de 5 à 10 ml d'acide nitrique. On abandonne une nuit au réfrigérateur.

Les cristaux sont recueillis sur filtre, lavés avec un minimum d'eau glacée et séchés sous vide à température ordinaire. Le rendement est voisin de 60 à 70 %.

Point de fusion : 144-146 °C.

5 **EXEMPLE 4 :**

N-((4-(cycloheptylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclohexylthiourée.

Une solution de 0,01 mole de (4-(cycloheptylamino)pyrid-3-yl)sulfonamide dans 80 ml du mélange eau-acétone (1:1) est additionnée de 0,01 mole de NaOH en solution dans un minimum d'eau. On agite avec un
10 barreau magnétique et on ajoute 0,015 mole de cyclohexylisothiocyanate. On maintient sous agitation en suivant l'évolution de la réaction par c.c.m. (silicagel 60F254, phase mobile : acétate d'éthyle 9, méthanol 1, triéthylamine 0,2). Un léger chauffage peut accélérer la réaction. On évapore sous dépression et le résidu est repris par 100 ml de NaOH 0,2 N.
15 L'insoluble éventuel est filtré et la solution est amenée à pH 6,5-7 et abandonnée à cristallisation pendant 1 heure au réfrigérateur. Le précipité recueilli est mis en suspension dans 100 ml du mélange eau-acétone (4:1) saturé par NaHCO₃. Le mélange est agité pendant 1 heure, filtré et le filtrat ramené à pH 6,5-7 est abandonné à cristallisation au
20 réfrigérateur. Les cristaux sont recueillis, lavés à l'eau froide et séchés sous vide à température ordinaire. Le rendement est voisin de 50 à 60 %.

Point de fusion : 195-197 °C.

EXEMPLE 5 :

25 **N-((4-(norbornylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-isopropylthiourée**

2 grammes de (4-(norbornylamino)pyrid-3-yl)sulfonamide sont dissous dans 20 ml d'acétone et additionnés de 5 ml d'isopropylisothiocyanate et de 5 ml de triéthylamine. On chauffe à reflux en suivant l'évolution de la réaction par c.c.m. (silicagel 60F254, phase mobile : acétate d'éthyle 9,
30 méthanol 1, triéthylamine 0,2). On évapore à sec, on reprend par 120 ml de NaOH 0,2 N et on filtre. On extrait 3 fois par 150/d'ether, on clarifie au charbon et on amène à pH 7,5. Le produit cristallise. Le rendement est voisin de 50 %. Point de fusion : 194-196 °C.

2037189

EXEMPLE 6 :

N-((4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-éthylthiourée.

5 Le mode opératoire est identique à celui de l'exemple 5 en utilisant le (4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonamide et l'éthylisothiocyanate comme matières premières. Le rendement est similaire. Point de fusion : 196-198 °C.

En utilisant les modes opératoires décrits dans les exemples précédents, on obtient de la même façon les dérivés des exemples 7 à 17.

EXEMPLE 7 :

10 N-((4-(cyclohexylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclooctylurée
Point de fusion : 133-137 °C

EXEMPLE 8 :

N-((4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cycloheptylurée
Point de fusion : 156-160 °C

EXEMPLE 9 :

15 N-((4-(cyclohexylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cycloheptylurée
Point de fusion : 145-150 °C

EXEMPLE 10 :

20 N-((4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclohexylurée
Point de fusion : 144-148 °C

EXEMPLE 11 :

N-((4-(cycloheptylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclooctylurée
Point de fusion : 140-145 °C

EXEMPLE 12 :

25 N-((4-(cyclododécylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-éthylurée
Point de fusion : 195-196 °C

EXEMPLE 13 :

N-((4-(cyclododécylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-isopropylurée

Point de fusion : 126-128 °C

EXEMPLE 14 :

5 N-((4-(cycloheptylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-isopropylthiourée

Point de fusion : 196-198 °C

EXEMPLE 15 :

N-((4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-isopropylthiourée

Point de fusion : 194-195 °C

10 **EXEMPLE 16 :**

N-((4-(cyclohexylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-éthylthiourée

Point de fusion : 186-187 °C

EXEMPLE 17 :

15 N-((4-(2-(aza-2-bicyclo [3.3.0]octyl)-amino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-isopropylurée

Point de fusion : 185-186 °C

EXEMPLE 18 :

Détermination des coefficients de partage et des pKa

20 Les coefficients de partage entre n-octanol et eau ont été déterminés à pH = 7,4 selon les techniques classiques et sont exprimés sous forme de logarithme décimal (Log P)

Les pKa représentent la constante d'acidité du proton SO₂-NH-CO-

EXEMPLES	Log P	pKa
Torasemide	0,449	6,82
Ex 1	1,331	9,02
Ex 2	1,665	9,39
Ex 3	2,704	7,74
Ex 7	2,074	9,13
Ex 8	2,449	9,15
Ex 10	2,063	8,95

Ces résultats indiquent une lipophilie au pH physiologique en faveur du passage de la barrière hémoméningée.

EXEMPLE 19 :

5 Inhibition du cotransport. $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2 \text{Cl}^-$ et du canal Cl^-

La concentration inhibant à 50 % le cotransport $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2 \text{Cl}^-$ présent chez l'animal est réduite, avec le composé de l'exemple 3, d'environ 60 % par rapport au Torasémide (membrane luminale de la branche ascendante de l'anse de Henlé du néphron de lapin perfusé (Arzneim. Forsch. (1988) 38 (1a), 151-152)) et de 85 % par rapport au Torasémide avec le composé de l'exemple 10 (membrane de globules rouges de rat normotendu).

La concentration inhibant à 50 % le canal Cl^- au niveau rénal chez l'animal est, avec le composé de l'exemple 8, réduite d'environ 50 % par rapport au Torasémide.

15 EXEMPLE 20 :

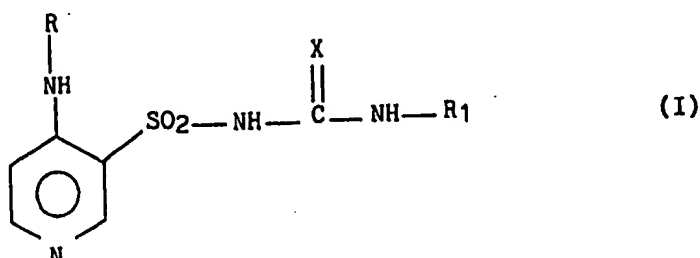
Comprimés dosés à 5 mg de N-((4-(cyclohexylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclohexylurée

Formule pour 10 000 comprimés

20	N-((4(cyclohexylamino)pyrid-3yl)sulfonyl		
	N'-cyclohexylurée	50	grammes
	Lactose	150	grammes
	Amidon de maïs	750	grammes
	Silice colloïdale	2	grammes
	Stéarate de magnésium	1	gramme

Les réalisations de l'invention au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué, sont définies comme il suit:

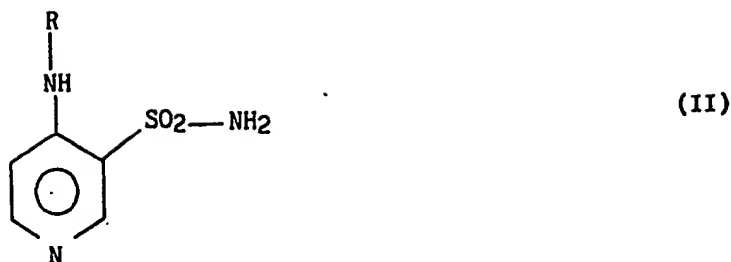
1/ Dérivés de formule (I)



dans laquelle :

- 5 - R représente un radical cycloalkyle, bicycloalkyle ou polycycloalkyle de 3 à 15 atomes de carbone éventuellement interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
 - X représente un atome d'oxygène ou de soufre.
 - 10 - R₁ représente un radical alkyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou un radical cycloalkyle, bicycloalkyle ou polycycloalkyle renfermant de 3 à 15 atomes de carbone, éventuellement interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
 - 15 avec la réserve que, lorsque X est un atome d'oxygène et que simultanément R est un radical alkyle monocyclique ou bicyclique, R₁ ne peut pas représenter un radical alkyle linéaire ou ramifié ou un groupe hétéromonocyclique azoté saturé pouvant contenir un deuxième hétéroatome,
 - 20 ainsi que leurs sels d'addition à un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable,
- et, lorsque R ou R₁ représentent un radical comportant un ou plusieurs centres d'asymétrie, leurs isomères, énantiomères et diastéréoisomères.

- 2/ Composés selon la revendication 1 tels que R et R₁ représentent un radical cycloalkyle, bicycloalkyle ou polycycloalkyle de à 3 à 15 atomes de carbone éventuellement interrompus par un ou plusieurs atomes d'azote, ainsi que leurs sels, énantiomères et diastéréoisomères.
- 5 3/ La N-(4-(cyclohexylamino)-pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclohexylurée et ses sels.
- 4/ La N-((4-(cycloheptylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclohexylurée et ses sels.
- 10 5/ La N-((4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclooctylurée et ses sels.
- 6/ La N-((4-(cycloheptylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclohexylthiourée et ses sels.
- 7/ La N-((4-(norbornylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-isopropylthiourée et ses sels.
- 15 8/ La N-((4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-éthylthiourée et ses sels.
- 9/ La N-((4-(cyclododécylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-éthylurée et ses sels.
- 20 10/ La N-((4-(2-(aza-2-bicyclo [3.3.0]octyl)-amino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-isopropylurée, ses sels et ses diastéréoisomères.
- 11/ Procédé de préparation des dérivés de formule (I), caractérisé en ce que :
- soit l'on condense un dérivé de formule (II)



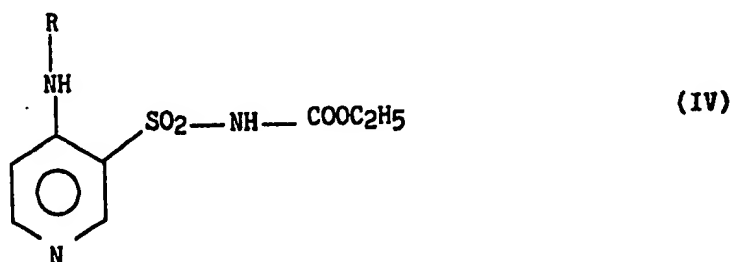
dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I),
avec un isocyanate, ou isothiocyanate de formule (III)



5 dans laquelle X et R₁ ont la même signification que dans la formule (I),

en présence d'un agent alcalin tel qu'un hydroxyde métallique ou une
amine tertiaire dans un solvant polaire, pour conduire, après
neutralisation du milieu réactionnel précédée si l'on désire de
10 l'évaporation du solvant et reprise par l'eau, aux dérivés de formule (I) qui sont éventuellement salifiés, par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable,
ou si l'on désire séparés en leurs isomères puis éventuellement
salifiés par addition d'un acide minéral ou organique
15 pharmaceutiquement acceptable,

- soit l'on condense un dérivé de formule (IV)



dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I)
avec une amine de formule (V)

dans laquelle R₁ a la même signification que dans la formule (I),

par chauffage dans un solvant anhydre pour obtenir, après purification et neutralisation éventuelles, les composés de formule (I) dans
5 lesquels X représente un atome d'oxygène,

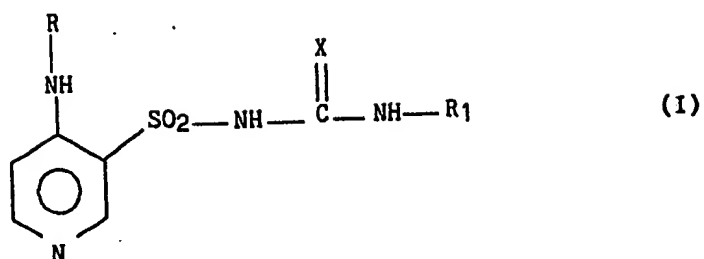
qui sont ensuite éventuellement salifiés par un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable,
ou si l'on désire séparés en leurs isomères puis éventuellement
salifiés par addition d'un acide minéral ou organique
10 pharmaceutiquement acceptable.

12/ Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients inertes non toxiques.

13/ Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, seul ou
15 en combinaison avec un ou plusieurs excipients inertes non toxiques utiles dans le traitement de l'hypertension artérielle et des états oedémateux.

ABREGE

L'invention concerne les dérivés de formule (I)



dans laquelle :

- R représente un radical cycloalkyle, bicycloalkyle ou polycycloalkyle,
- X représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- R₁ représente un radical alkyle, cycloalkyle, bicycloalkyle ou polycycloalkyle.

Médicaments

SUBSTITUTE
REMPLACEMENT

SECTION is not Present
Cette Section est Absente